

УДК 577.334:539.12.04:577.3;621.039.553.5

Л.Н. БЫШНЕВА, В.В. СЕНЧУК

ВЛИЯНИЕ МЕЛАНИНА И КВЕРЦЕТИНА НА АНТИОКСИДАНТНУЮ СИСТЕМУ ХРУСТАЛИКА

It was studied the influence of melanin *Cladosporium cladosporioides* and quercetin on antioxidant system of bovine lens in condition of UV-irradiation. Results of research demonstrated existence of effective mechanism of tiol and ascorbat destruction in lens membranes. It is possible interact of tiol and ascorbat with products of lipid peroxidation is the one. Melanin and quercetin posses antioxidant and protective fotoscreen action from UV-radiation. On the other hand melanin can inhibit enzyme antioxidant system of lens and it is necessary take into account for work out medicines.

Особое место среди глазных болезней занимает катаракта - патология хрусталика, характеризующаяся его помутнением. Наиболее распространена возрастная катаракта, одной из важнейших патогенетических причин которой является УФ-излучение, способное инициировать свободнорадикальные процессы и глубокие повреждения антиоксидантной системы (АОС) в хрусталике [1-3], состоящей из ферментативных и неферментативных систем. К ферментам АОС относятся супероксиддисмутаза (СОД) и глутатионпероксидаза (ГП), а эндогенные неферментативные антиоксиданты глутатион (ГSH) и аскорбиновая кислота (АК) представлены в хрусталике в значительных концентрациях (9,4-14,72 и 1,7-2,8 ммоль/л соответственно) [3, 4].

На сегодняшний день актуальным является поиск способов дополнительной защиты АОС хрусталика, разработка лекарственных препаратов, обладающих антиоксидантной и фотопротекторной активностью для консервативного и профилактического лечения катаракты. Лекарственные препараты фотозащиты должны быть нетоксичны, фотостабильны, обладать локальным действием, антиоксидантными и антирадикальными свойствами. В результате адаптации к УФ-спектру ($\lambda=240-400$ нм) солнечного света природа создала ряд защитных соединений, которые соответствуют этим критериям и играют существенную роль в обеспечении устойчивости организмов к повреждающему действию светосж энергии. От фотоповреждения ткани защищают такие пигменты клеток, как меланины и флавоноиды - полифенольные соединения, обладающие антиоксидантной, радио- и фотопротекторной активностью [5-8]. Одним из наиболее распространенных флавоноидов является кверцетин (3,3',4',5,7-пентагидрокси-флавоон), который обладает антикатарактогенным действием (при диабетической катаракте) [9] и защищает от УФ-индуцированного оксидативного стресса [10]. Ранее нами были установлены антиоксидантные свойства биосинтетического грибного меланина - мицелия грибов *Cladosporium cladosporioides* [11]. Отсутствие в научной литературе данных о влиянии меланина и кверцетина на компоненты АОС хрусталика явилось основанием для продолжения исследований в этом направлении.

Цель настоящей работы - изучение уровня антиоксидантной защиты хрусталика в условиях УФ-облучения при экранированном влиянии меланина куль-

тивируемых грибов-продуцентов *Cladosporium cladosporioides* и кверцетина, а также непосредственном их взаимодействии с АОС.

Материал и методика

В эксперименте использовали прозрачные хрусталики бычьих глаз массой 2,2-2,6 г. Из цельного хрусталика готовили 20 % гомогенат в 0,9 % NaCl и центрифугировали на центрифуге Sigma 3K-30 при 45 000 об/мин в течение 60 мин для получения фракции водорастворимых белков [12]. УФ-облучение полученной фракции (концентрация белка 65-70 мг/мл) производили в кварцевых стаканах в течение 60 мин с использованием лампы ДРК-120, как описано нами ранее [13].

В работе применяли кверцетин фирмы «Merck» (Германия) и меланин, который очищали из мицелия культивируемого гриба *Cladosporium cladosporioides* по методу [14].

Для изучения фотоэкранирующего эффекта меланина в отношении УФ-индуцированных повреждений АОС хрусталика растворы меланина в 0,9 % NaCl концентраций $1,23 \cdot 10^{-7}$, $6,14 \cdot 10^{-7}$, $1,23 \cdot 10^{-6}$ М вносили в кварцевые стаканы, формируя фотоэкран с длиной оптического пути $l = 1$ см (светопропускание Т равно 67, 13,5 и 7,5 % при $\lambda = 254$ нм). Фотоэкраны размещали между источником УФ-излучения и облучаемыми объектами.

Для определения уровня АО защиты хрусталика при непосредственном влиянии меланина в условиях УФ-облучения и без него во фракцию водорастворимых белков хрусталика добавляли меланин до концентраций $2,45 \cdot 10^{-6}$, $6,14 \cdot 10^{-6}$, $1,23 \cdot 10^{-5}$ М (светопропускание Т равно 34, 13,5 и 7,5 % соответственно, $\lambda = 254$ нм, $l = 1$ мм).

Для изучения фотоэкранирующего эффекта и совместного действия в отношении УФ-индуцированных повреждений АОС хрусталика использовали растворы кверцетина в 0,05 М фосфатном буфере концентраций $1 \cdot 10^{-5}$, $5 \cdot 10^{-5}$ и $1 \cdot 10^{-4}$ М (светопропускание Т равно 68,87, 16,52 и 3 % соответственно, $\lambda = 254$ нм, $l = 1$ см).

Активности ферментов СОД, ГП, содержание общих (T-SH) и небелковых (NP-SH) SH-групп, АК измеряли сразу после завершения сеанса облучения.

Активность СОД определяли спектрофотометрически на СФ - 46 (ПОМО, Россия) по скорости ингибирования окисления кверцетина [15] и выражали в условных единицах (у. е.) (1 у. е. соответствует 50 % ингибированию в расчете на 1 мг белка).

Активность ГП устанавливали по скорости окисления TSH [16].

Концентрацию SH-групп определяли в реакции с реактивом Элмана по методу [17], уровень АК измеряли титрометрически [18], уровень общей антиоксидантной активности (ОАОА) - по степени ингибирования образования ТБК-активных продуктов при индуцированном перекисном окислении липидов (ПОЛ) [11].

Спектры поглощения растворов меланина регистрировали на спектрофотометре/флуориметре Solar-CM 2203 (Беларусь) в кварцевых кюветках ($l = 1$ см).

Содержание белка в пробах определяли биуретовым методом.

Статистическая обработка результатов была выполнена с использованием f-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

В предыдущей работе нами было установлено, что УФ-излучение оказывает повреждающее воздействие на АОС хрусталика, вызывает снижение уровня восстановленного глутатиона и аскорбиновой кислоты [19]. Значительную роль в выраженном истощении эндогенных антиоксидантов могут играть реакции TSH и АК с УФ-индуцированными свободнорадикальными соединениями и конъюгация токсических метаболитов фотоокисления белков, а также фотоиндуцированные процессы в мембранных структурах. Так, УФ-облучение надмитохондриальной фракции 20 % гомогената хрусталика бычьего глаза, содержащей микросомальные мембраны, сопровождалось более значительным снижением содержания небелковых SH-групп в пробах, чем при УФ-облучении цитозольной фракции (рис. 1). После облучения дозой $8,7$ кДж/м² уровень небелковых

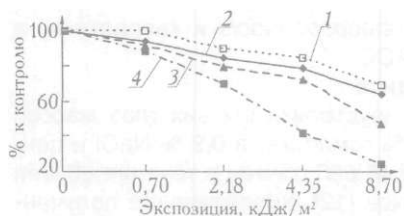


Рис. 1. Уровень небелковых SH-групп и аскорбиновой кислоты при УФ-облучении надмитохондриальной и цитозольной фракций 20 % гомогената хрусталика бычьего глаза: 1 – SH-группы (цитозоль), 2 – SH-группы (надмитохондриальная фракция), 3 – аскорбат (надмитохондриальная фракция), 4 – аскорбат (цитозоль)

действие с продуктами ПОЛ. Липиды наряду с белками являются УФ-чувствительными хромофорами и могут окисляться под действием УФ-света. Продукты фотоокисления липидов – токсичные соединения, способные вызывать повреждение белков, инактивировать многие ферменты, окислять ряд биологически важных веществ, в том числе FSH и АК [20].

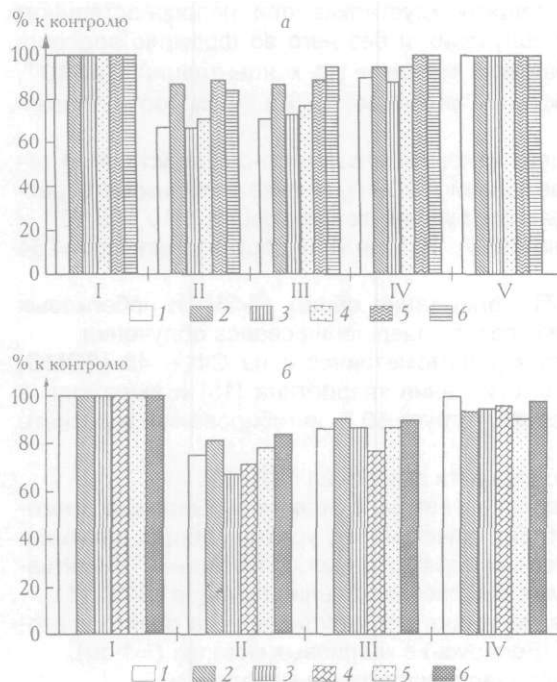


Рис. 2. Экранирующее влияние меланина (а) и кверцетина (б) на состояние антиоксидантной системы хрусталика: а – I – контроль без облучения, II – УФ-облучение (4,35 кДж/м²), III – УФ-облучение+ $1,23 \cdot 10^{-7}$ М раствор меланина, IV – УФ-облучение+ $6,14 \cdot 10^{-7}$ М раствор меланина, V – УФ-облучение+ $1,23 \cdot 10^{-6}$ М раствор меланина; б – I – контроль без облучения, II – УФ-облучение (4,35 кДж/м²), III – УФ-облучение+ $5 \cdot 10^{-5}$ М раствор кверцетина, IV – УФ-облучение+ $10 \cdot 10^{-5}$ М раствор кверцетина (1 – АК, 2 – общие SH-группы, 3 – небелковые SH-группы, 4 – ГП, 5 – СОД, 6 – ОАОА)

водорастворимых белков хрусталика при использовании фотоэкранирующих растворов исследуемого меланина ($1,23 \cdot 10^{-7}$, $6,14 \cdot 10^{-7}$ и $1,23 \cdot 10^{-6}$ М). Из представленных данных видно, что раствор меланина в концентрации $6,14 \cdot 10^{-7}$ М обеспечивал выраженный фотоэкранирующий эффект, при котором уровни активности ГП и СОД восстанавливались до 96 и 100 %, а концентрация NP-SH и АК – до 88 и 90 % соответственно по отношению к контролю – необлученным пробам. При концентрации $1,23 \cdot 10^{-6}$ М отмечалась полная защита меланином АОС от повреждающего воздействия УФ-излучения (см. рис. 2 а).

SH-групп достигал 25 % по отношению к контролю – необлученным пробам, тогда как облучение цитозольной фракции приводило к их снижению только до 65 %.

Окисление АК в надмитохондриальной фракции 20 % гомогената хрусталика бычьего глаза в условиях эксперимента также протекало более интенсивно, чем в цитозольной фракции, достигая максимальной глубины окисления 50 и 20 % соответственно.

Полученные результаты позволяют предположить наличие в биомембранах эффективного механизма разрушения тиолов и аскорбата, которым может быть их взаимо-

Таким образом, фотолиз мембранных структур при воздействии УФ-излучения может быть одним из важнейших механизмов фотоповреждения хрусталика, ведущим к снижению восстановительного потенциала, что обуславливает необходимость разработки дополнительных способов защиты АОС с помощью природных антиоксидантов. Установлено, что меланин грибов-продуцентов *Cladosporium cladosporioides* [11] и кверцетин [8] обладают высокой антиоксидантной активностью, эффективно ингибируют индуцированное ПОЛ в мембранных препаратах.

Для изучения влияния меланина грибов-продуцентов *Cladosporium cladosporioides* на уровень антиоксидантной защиты хрусталика бычьего глаза в условиях УФ-облучения была взята модель фотоповреждения АОС [13]. На рис. 2 а представлены результаты исследования влияния УФ-излучения на активность СОД и ГП, концентрации общих и небелковых SH-групп и АК во фракции

При изучении влияния кверцетина на АОС хрусталика обнаружено достаточно эффективное защитное действие флавоноида от повреждающих УФ-лучей. Как видно из представленных на рис. 2 б данных, раствор кверцетина в концентрации $1 \cdot 10^{-4}$ М ($l=1$ см) оказывал фотопротекторное действие в отношении ферментативной и неферментативной антиоксидантных систем хрусталика в условиях эксперимента.

Таким образом, представленные на рис. 2 данные свидетельствуют о высокой фотопротекторной активности исследуемых полифенолов, что, по-видимому, обусловлено способностью эффективно поглощать в УФ-области электромагнитное излучение. Однако защитное влияние исследуемого меланина и кверцетина может быть связано не только с ослаблением интенсивности падающего света, но также с наличием антиоксидантных свойств [8, 10, 14].

Результаты исследований состояния АОС хрусталика бычьего глаза при непосредственном взаимодействии с меланином грибов-продуцентов *Cladosporium cladosporioides* представлены в таблице. Полученные данные свидетельствуют о том, что при добавлении исследуемого пигмента во фракцию водорастворимых белков хрусталика концентрации Т-SH, NP-SH и АК сохранились на уровне контроля - проб, не содержащих меланин. Уровень ОАОА хрусталика в пробах повышался с увеличением концентрации меланина и достигал 152 % при концентрации $1,23 \cdot 10^{-5}$ М. Этот факт объясняется антиоксидантными свойствами пигмента и способностью ингибировать ПОЛ [11].

Состояние антиоксидантной системы хрусталика в условиях УФ-облучения в присутствии меланина и кверцетина ($x_{cp} \pm s_x$)

| Параметры | Кверцетин (10^{-5} М) | | | | Меланин (10^{-5} М) | | | |
|------------------------|--------------------------|----------------|----------------|----------------|------------------------|----------------|----------------|----------------|
| | Без кверцетина | 1 | 5 | 10 | Без меланина | 1,23 | 6,14 | 12,3 |
| Т-SH К, мкмоль/мг | 61,9 \pm 2,4 | 64,2 \pm 2,1 | 63,8 \pm 2,4 | 63,2 \pm 2,4 | 75,6 \pm 5,2 | 75,7 \pm 5,3 | 73,8 \pm 4,7 | 76,0 \pm 5,1 |
| УФ | 58,2 \pm 2,7 | 55,3 \pm 2,1 | 53,9 \pm 2,0 | 53,8 \pm 2,3 | 63,0 \pm 3,3 | 60,0 \pm 5,3 | 65,2 \pm 3,9 | 66,6 \pm 5,1 |
| NP-SH К, мкмоль/мг | 19,7 \pm 0,5 | 19,9 \pm 0,8 | 18,8 \pm 1,2 | 18,3 \pm 1,2 | 18,1 \pm 0,6 | 18,7 \pm 0,6 | 18,2 \pm 0,6 | 17,4 \pm 0,4 |
| УФ | 12,4 \pm 0,8 | 10,7 \pm 0,9 | 9,5 \pm 1,3 | 10,4 \pm 1,0 | 9,0 \pm 0,9 | 8,3 \pm 1,2 | 8,4 \pm 1,7 | 8,8 \pm 1,6 |
| ГП К, мкмоль/мг·мин | 8,5 \pm 0,8 | 8,5 \pm 0,8 | 10,1 \pm 0,4 | 9,3 \pm 0,8 | 5,5 \pm 0,3 | 5,3 \pm 0,4 | 4,9 \pm 0,3 | 4,0 \pm 0,5 |
| УФ | 5,0 \pm 0,9 | 4,7 \pm 1,1 | 5,1 \pm 1,1 | 5,4 \pm 1,4 | 3,4 \pm 0,8 | 3,0 \pm 0,7 | 2,9 \pm 0,4 | 2,4 \pm 0,3 |
| АК К, мкмоль/мл | 3,0 \pm 0,1 | 3,1 \pm 0,1 | 3,0 \pm 0,1 | 3,2 \pm 0,1 | 3,7 \pm 0,2 | 3,7 \pm 0,3 | 3,6 \pm 0,2 | 3,6 \pm 0,1 |
| УФ | 1,8 \pm 0,2 | 1,7 \pm 0,3 | 1,7 \pm 0,2 | 1,8 \pm 0,2 | 1,6 \pm 0,1 | 0,13 \pm 0,1 | 0,11 \pm 0,1 | 0,11 \pm 0,1 |
| СОД К, у. е. | 3,5 \pm 0,5 | 3,3 \pm 0,4 | 3,4 \pm 0,5 | 3,5 \pm 0,5 | 3,2 \pm 0,3 | 2,4 \pm 0,4 | 2,3 \pm 0,3 | 1,7 \pm 0,2 |
| УФ | 2,0 \pm 0,3 | 2,4 \pm 0,4 | 2,8 \pm 0,1 | 2,6 \pm 0,5 | 2,1 \pm 0,3 | 1,9 \pm 0,2 | 1,8 \pm 0,1 | 1,5 \pm 0,1 |

Примечание. К – контрольные необлученные пробы; УФ – УФ-облученные пробы (4,35 кДж/м²).

Вместе с тем уровень активности ферментов ГП и СОД снижался в присутствии меланина в необлученных пробах. Так, при концентрации пигмента $1,23 \cdot 10^{-5}$ М активность ГП и СОД составляла 82,6 и 60,6 % соответственно по отношению к контролю без меланина, что свидетельствует о более выраженном ингибирующем влиянии исследуемого пигмента на активность СОД, чем ГП (см. таблицу).

В условиях УФ-облучения при непосредственном взаимодействии меланина с АОС не было обнаружено фотопротекторного и антиоксидантного действия исследуемого пигмента. Так, при облучении уровни концентраций Т-SH и NP-SH составляли 83 и 49,6 % соответственно по отношению к контролю - необлученным пробам, а при добавлении меланина (конечная концентрация $2,45 \cdot 10^{-6}$, $6,14 \cdot 10^{-6}$, $1,23 \cdot 10^{-5}$ М) достоверно не изменялись по сравнению с облученными пробами, не содержащими меланин. Более того, данные, представленные в таблице, отмечают проявление некоторого фотодинамического влияния меланина на уровень АК, активность ГП. Концентрация АК при УФ-облучении в пробах без меланина и с меланином ($1,23 \cdot 10^{-5}$ М) составляла 0,16 и 0,11 мкмоль/мл соответственно, а уровень активности ГП при тех же условиях снижался до 61,8 и 46,6 % соответственно по отношению к контролю - необлученным пробам. Вместе с тем степень ингибирования активности СОД меланином при УФ-облу-

чении была ниже по сравнению с необлученными пробами. Так, в пробах с концентрацией меланина $6,14 \cdot 10^{-6}$ и $1,23 \cdot 10^{-6}$ М при УФ-облучении активность СОД составляла 83 и 68 %, тогда как в необлученных пробах - 72 и 54 % соответственно (по отношению к пробам, не содержащим меланин). Вместе с тем уровень ОАОА в условиях УФ-облучения при концентрациях меланина $2,45 \cdot 10^{-6}$ М и $6,14 \cdot 10^{-6}$ М составлял 123 и 109 % соответственно, а при концентрации $1,23 \cdot 10^{-5}$ М оставался на уровне контроля - необлученных проб без меланина.

Полученные нами результаты свидетельствуют о сложном и неоднозначном влиянии меланина культивируемых грибов-продуцентов *Cladosporium cladosporioides* на АОС хрусталика. Исследуемый меланин обладал ярко выраженным фотоэкранирующим защитным действием от УФ-излучения уже при концентрации $6,14 \cdot 10^{-6}$ М ($I=1$ см). Вместе с тем при непосредственном взаимодействии пигмента с компонентами АОС отмечалось его ингибирующее влияние на антиоксидантные ферменты при тех концентрациях, которые оказывают выраженное ингибирующее действие на индукцию ПОЛ [11]. Наличие антиоксидантных свойств меланина во многом объясняется способностью пигмента эффективно взаимодействовать со свободными радикалами и с ионами металлов. Так как в хрусталике находится только Se-зависимая ГП, а каталитический центр СОД содержит ионы Си и Zn, то ингибирующее действие меланина может обуславливаться взаимодействием с активными центрами ферментов. Вместе с тем способность пигмента связываться с белковой частью молекулы [21] также может приводить к уменьшению каталитической активности фермента.

Результаты исследований состояния АОС хрусталика при добавлении кверцетина в облученных и необлученных пробах представлены в таблице. При непосредственном взаимодействии с АОС хрусталика кверцетин в концентрациях $1 \cdot 10^{-5}$, $5 \cdot 10^{-5}$ и $1 \cdot 10^{-4}$ М не оказывал негативного влияния на компоненты ферментативной и неферментативной антиоксидантной защиты. Более того, уровень ОАОА цитозольной фракции 20 % гомогената хрусталика значительно повышался прямо пропорционально концентрации флавоноида (см. таблицу).

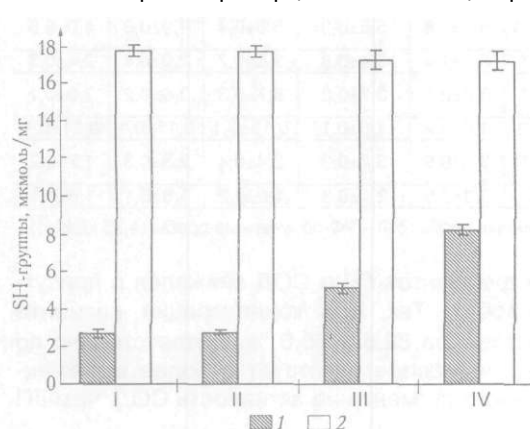


Рис. 3. Уровень небелковых SH-групп хрусталика при УФ-облучении надмитохондриальной фракции 20 % гомогената хрусталика бычьего глаза в присутствии различных концентраций кверцетина (I – без кверцетина, II – $+1 \cdot 10^{-5}$ М раствор кверцетина, III – $+5 \cdot 10^{-5}$ М раствор кверцетина, IV – $+10 \cdot 10^{-5}$ М раствор кверцетина) (1 – УФ-обл., 2 – контроль)

В условиях УФ-облучения добавление кверцетина в цитозольную фракцию не оказывало достоверного защитного действия от прямых УФ-лучей на ГП, СОД, уровень белковых и небелковых SH-групп, АК в цитозольной фракции 20 % гомогената хрусталика бычьего глаза. Тем не менее уровень ОАОА хрусталика значительно повышался в присутствии кверцетина в условиях УФ-облучения (см. таблицу) и достигал значений необлученных проб. Это указывает на осуществление механизма биологического действия кверцетина не только путем оптического поглощения УФ-излучения, но и путем химического участия в окислительно-восстановительных процессах. Широко известна способность кверцетина

ингибировать процесс перекисного окисления липидов в различных органах и тканях *in vitro* и *in vivo* [8, 10]. В пользу этого могут свидетельствовать полученные данные (рис. 3) о защитном действии кверцетина на уровень небелковых SH-групп в условиях УФ-облучения надмитохондриальной фракции 20 % гомогената хрусталика, содержащей микросомальные мембраны. Так, если при облучении цитозольной фракции присутствие кверцетина не оказывало защитного

действия на компоненты АОС хрусталика, то при облучении надмитохондриальной фракции добавление кверцетина в концентрации 50 и 100 мкМ оказывало значительное защитное действие в отношении небелковых SH-групп.

Защитное влияние кверцетина может быть обусловлено взаимодействием как с активными формами кислорода, так и с продуктами перекисного окисления липидов, а также ингибирующим влиянием на микросомальную монооксигеназную систему, использующую TSH в качестве восстановителя. Для определения молекулярных механизмов антиоксидантного действия кверцетина необходимо продолжение научных исследований в этом направлении.

Таким образом, результаты исследований свидетельствуют, с одной стороны, о выраженном фотозащитном действии меланина и кверцетина на АОС хрусталика при экранирующем влиянии, с другой - об отсутствии защитного эффекта в условиях УФ-облучения при непосредственном контакте с компонентами АОС.

Антиоксидантные свойства исследуемых полифенолов определяются способностью подавлять ПОЛ, оказывать защитное действие на уровень восстановленного глутатиона и повышать уровень ОАОА.

Учитывая, что значительную роль в снижении уровней TSH и АК в условиях УФ-излучения могут играть фотоиндуцированные процессы в мембранных структурах хрусталика, антиоксидантные и фотопротекторные свойства меланина и кверцетина являются основанием использования их для создания глазных капель. Вместе с тем при разработке лекарственных форм необходимо учитывать способность меланина ингибировать активность антиоксидантных ферментов хрусталика.

1. Ralph M. Threshold dose estimation for ultraviolet radiation induced cataract. Stockholm, 1997.
2. Позняк Н.И., Барковский Е.В. Возрастная катаракта. Мн., 1997.
3. Деев А.И., Асейчев А.В., Владимиров Ю.А. // Вестн. Рос. АМН. М., 1988. С. 22.
4. Мальцев Э.В. Хрусталик. М., 1988.
5. Островский М.А., Донцов А.Е. // Физиология человека. 1985. Т. 11. № 4. С. 670.
6. Napolitano A., Palumbo A., Misuraca G., Prota G. // Biochim. Biophys. Acta. 1993. № 1168(2). P. 175.
7. Сакина Н.И., Донцов А.Е., Островский М.А. // Докл. АН СССР. 1986. Т. 291. № 4. С. 995.
8. Костюк В.А., Потапович А.И., Терещенко С.М., Афанасьев И.Б. // Биохимия. 1988. Т. 53. № 8. С. 1365.
9. Chaudry P.S. et al. // Biochem. Pharmacol. 1983. Vol. 32. P. 1995.
10. Erden M. Toxicology. 2000. № 154. P. 21.
11. Бышнева Л.Н., Сенчук В.В. // Прикладная биохимия и микробиология. 2001. Т. 37. № 1. С. 105.
12. Ельчанинов В.В., Федорович И.Б. // Биофизика. 1989. Т. 34. № 5. С. 758.
13. Бышнева Л.Н., Сенчук В.В. // Вестн. Белорус. ун-та. Сер. 2. 2000. № 1. С. 30.
14. Zeise L., Addison R.B., Chedeken M. R. // Pigment Cell Res. 1992. Vol. 2. P. 48.
15. Костюк В.А., Потапович А.И. // Вопр. мед. химии. 1990. Т. 136. № 2. С. 88.
16. Flohe L., Gunzler W. A. // Methods in enzymology. 1984. Vol. 105. P. 114.
17. Sedlak J., Lindsay R. H. // Analytical biochemistry. 1968. Vol. 25. P. 192.
18. Кушманова О.Д., Ивченко Г.М. Руководство к практическим занятиям по биологической химии. М., 1974.
19. Бышнева Л.Н., Сенчук В.В. // Вопр. мед. химии. 2002. Т. 48. № 5. С. 455.
20. Барабой В.А., Брехман И.И., Голотин В.Г., Кудряшов Ю.Б. Перекисное окисление и стресс. СПб., 1992.
21. Лях С.П. Микробный меланиногенез и его функции. Л., 1981.

Поступила в редакцию 30.09.2004.

Людмила Николаевна Бышнева - научный сотрудник НИЛ биохимии обмена веществ.
Вадим Валентинович Сенчук - кандидат биологических наук, доцент, заведующий кафедрой биохимии.